

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	吉 川 祐 輔
<p>論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光</p> <p>産婦人科学 田 中 守 分子生物学 塩 見 春 彦</p> <p>小児科学 長谷川 奉 延</p> <p>学力確認担当者： 審査委員長：田中 守</p> <p>試問日：平成30年 1月30日</p>				
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：Placental labyrinth formation in mice requires endothelial FLRT2/UNC5B signaling (マウスの胎盤迷路発生には血管内皮細胞におけるFLRT2/UNC5Bシグナルが必要である)</p> <p>本研究では、神経ガイダンス因子として知られていたFLRT2の血管発生における機能を複数の遺伝子改変マウスを用いて解析した。FLRT2は神経発生におけるUNC5Bの反発性リガンドとして知られていたが、FLRT2-UNC5B間の反発性シグナルが血管内皮細胞においても同様に認められ、FLRT2とUNC5Bの相互作用が胎盤における胎児血管内皮細胞の配列の維持に働き、マウス胎盤迷路発生に必要不可欠であることを明らかにした。</p> <p>審査では、FLRTのアイソタイプ (FLRT1-3) のホモロジーと本研究内容の関連について問われ、各アイソタイプで細胞内ドメインのホモロジーは低い、細胞外ドメインのホモロジーは高いため胎盤においてFLRT2以外のアイソタイプがUNC5Bと相互作用する可能性は否定できないものの、FLRT1、FLRT3と胎盤迷路発生の関連性を示唆する報告はなされていないと回答された。胎盤の胎児血管内皮細胞におけるFLRT2発現の検証に関して、定量PCRを行った場合の母体組織の混入の可能性に関して質問され、可能性としては否定できないが、いずれにしても血管内皮細胞の分画においてのみFLRT2が高発現しており、蛍光免疫染色やFLRT2-lacZノックインマウスに対するX-gal染色の結果からも胎生12.5日のマウス胎盤の胎児血管内皮細胞にFLRT2が発現していることが示唆されると回答された。FLRT2以外の分子が胎盤におけるUNC5Bのリガンドとして働く可能性について質問され、可能性としては否定できないが、本研究結果はFLRT2がdominantなリガンドとして機能していることを示していると回答された。FLRT2とUNC5Bの結合によりもたらされる反発性シグナルにおける下流の分子の詳細について問われ、神経細胞、血管内皮細胞の双方において明らかにされていないと回答された。胎盤の形成はおよそ胎生10.5日頃より始まるとされるが、胎盤におけるFLRT2の発現の増加を認める時期がやや遅れた胎生12.5日頃である理由について、胎生12.5日頃には胎児が胎盤循環により強く依存するようになり、胎盤の血管新生の急速な進行に伴うFLRT2の需要増大が想定されると回答された。マウス胎盤とヒト胎盤の構造は大きく異なる点をふまえて本研究結果の臨床医学への応用に関する見解を問われ、ヒト胎盤の発生異常に対して応用可能かは明らかではないが、本研究結果はFLRT2が新規血管新生促進因子であることを示唆しており、悪性腫瘍や糖尿病における病的血管新生に対する新たな治療戦略を開発するための基盤となることは十分に期待されると回答された。</p> <p>以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、これまで不明であったFLRT2の血管発生における機能を世界に先駆けて明らかにした点で非常に有意義な研究であると評価された。</p>				